

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

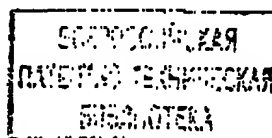
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

(19) **RU** (11) **2127129** (13) **C1**(51) **6 A 61 L 27/00, C 08 F 220/56**РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРИНЫМ ЗНАКАМ

13 MAY 1999

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ
к патенту Российской Федерации

1

- (31) 96110801/14 (23) 28.05.96
 (46) 10.03.99 Бюл. № 7
 (76) Лопатин Владислав Викторович, Ма-
 тильониди Григорий Георгиевич
 (56) WO 96/04943 A, 22.02.96. US 4863086
 A, 10.10.89. SU 1105767 A, 17.08.85.
 (98) 119270, Москва, ул.3-я Фрунзенская,
 д.3, кв.77, Лопатину В.В.
(34) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЕОБРАЗ-
НОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ПЛАСТИКИ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ
 (57) Способ получения материала в виде
 геля, содержащего 1,0 - 8,0 мас.% сополи-
 мера акриламида и метилен-бис-акриламида

2

при их массовом соотношении 100:0,5-5,0 и
 92,0-99,0 мас.% и слабительной воды.
 Имеет pH 6,9 - 8,5, уровень перманганат-
 ной окисляемости не выше 1,0 мгО/л и
 бромлируемости не выше 3,0 мгBr/л. Гель
 получают путем сополимеризации акрилами-
 да с метил-бис-акриламидом в водной среде
 при pH 9,0 - 9,5 в присутствии пероксида
 инициатора полимеризации. Реакционную
 смесь инкубируют при $t = 20 - 90^{\circ}\text{C}$ в
 течение 2 - 24 ч и затем при $t = 100 -$
 105°C в течение инициатора, сохраняется
 однородная структура. 2 з.п.ф-лы, 1 ил.

RU
2127129
C1RU
2127129
C1

RECEIVED

JUN 2 6 2002

TECH CENTER 1600/2900

3

2127129

4

Изобретение относится к медицине и предназначено для использования в хирургической практике для пластики мягких тканей.

В медицинской практике давно стоит проблема получения искусственных материалов для замещения мягких тканей при пластике грудных желез, мышечной ткани и подкожной клетчатки, достаточно дешевых и простых в изготовлении, и обладающих необходимыми физико-химическими (определенная плотность и химическая инертность, способность к усадке или набуханию после помещения в организм) и биологическими (биологическая инертность, в частности, отсутствие реакции отторжения или иной тканевой реакции) свойствами. Кроме того, материал должен иметь форму, удобную для введения его в железистую или мышечную ткань с минимальными травмами для организма пациента.

Известен материал (патент США N 5,282,857) в виде водного геля, содержащего по меньшей мере 70% производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и других производных, который предлагается для протезирования мягких тканей груди или яичников.

Однако большое количество (не менее 70%) синтетического материала в геле не позволяет применять его в больших объемах (больше 5-10 мл), так как по данным Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова (далее ММА) полимерные материалы на основе целлюлозы вызывают воспалительную склеротическую реакцию (см. Заключение N 1 ММА).

Известно применение 3%-ного полиакриламидного геля (авторское свидетельство СССР N 1697756) для выполнения объема голосовой связки.

Однако осуществить такое применение невозможно, поскольку не известен состав полимера и способ получения геля. В то же время известно, что биологическая активность и соответственно биологическая инертность полиакриламидного геля целиком и полностью зависят от состава образующих его мономеров и способа его получения.

Основная задача, на решение которой направлено предлагаемое изобретение, заключается в создании материала в виде геля, выполненного на основе сополимера акриламида и пригодного по своим биологическим и физико-химическим свойствам для использования в качестве такового для пластики мягких тканей.

Поставленная задача решается тем, что предлагается материал в виде геля для пластики мягких тканей, содержащий полиакриламид и жидкую среду, который, согласно изобретению, содержит в качестве полиакриламида сополимер акриламида и метилен-бис-акриламида в массовом соотношении 100:0,5-5,0, в качестве жидкой среды - слабо щелочную воду, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Полиакриламид	1,0-8,0
Воды	92,0-99,0.

и имеет pH 6,0-8,5, уровень перманганатной окисляемости не выше 1,0 мгО/л, и уровень бромлируемости не выше 3,0 мгBr/л.

Для пластики подкожной клетчатки гелеобразный материал содержит предпочтительно следующие соотношения компонентов в мас. %:

Полиакриламид	1,5-2,5
Воды	97,5-98,5

Для пластики мышечной и железистой ткани материал содержит предпочтительно следующие соотношения компонентов в мас. %:

Полиакриламид	4,0-8,0
Воды	92,0-96,0

Поставленная задача решается также тем, что предложен способ получения материала для пластики мягких тканей в виде водосодержащего полиакриламидного геля, в котором, согласно изобретению, проводят сополимеризацию акриламида с метилен-бис-акриламидом в водной среде при pH 9,0-9,5 в присутствии пероксидного инициатора полимеризации, при этом реакционную смесь инкубируют при $t = 20-90^{\circ}\text{C}$ в течение 2-24 часов и затем при $t = 100-105^{\circ}\text{C}$ в течение 2-4 часов.

В качестве инициатора полимеризации берут персульфат аммония в количестве 0,0006-0,03 мас. %, или перекись водорода в количестве 0,1-0,3 мас. %, или оба компонента в любом соотношении в количестве, не превышающем указанные.

Для обеспечения pH реакционной смеси в качестве воды используют воду, обработанную методом электролиза.

Сущность изобретения поясняется графическими материалами (см. чертеж), на которых представлен ИК-спектр (инфракрасный спектр) предлагаемого гелевого материала, выполненный в области $4000-200\text{ см}^{-1}$.

Сущность изобретения заключается в том, что, во-первых, экспериментальным путем подобраны образующие полимер компоненты и их количественное соотношение;

жидкая среда и количественное соотношение полимера с жидкой средой, обеспечивающее необходимую плотность и консистенцию материала; во-вторых, подобраны условия получения гелевого материала, который по своим физико-химическим и биологическим свойствам пригоден для осуществления пластики мягких тканей.

Реакция сополимеризации акриламида и метилен-бис-акриламида известна (СССР, А.с. N.1105767). В процессе полимеризации образуется сетчатый полимер, структура которого зависит от условий синтеза: количественного соотношения реагентов, качественного состава инициаторов полимеризации и температурного режима.

Предлагаемый способ за счет инкубации реакционной смеси в две стадии - сначала при более низких, а затем при более высоких температурах - позволяет уменьшить количество несвязанных аминогрупп (NH_2 радикалов) в полимере, что подтверждается представляемым на чертеже, графиком. ИК спектром предлагаемого гелеобразного материала (материал содержит 5% полиакриламида, где на 100 мас. частей акриламида приходится 2 мас. части метилен-бис-акриламида, и 95% слабо щелочной воды, имеет pH 8,0, уровень перманганатной окисляемости 0,2 мгО/л, уровень бромлируемости 0,5 мг Вг/л, и получен при инкубации исходной смеси при $t = 60^\circ\text{C}$ в течение 12 часов, а затем при $t = 100^\circ\text{C}$ еще 3 часа. Как видно из этого спектра, в нем отсутствуют полосы 1620 см^{-1} , отвечающие за деформационные колебания NH радикалов; и 3200 см^{-1} и 3600 см^{-1} , отвечающие за валентные колебания этих радикалов. Это свидетельствует о том, что в структуре полимера содержится свободных NH_2 радикалов составляет не более 1% от общего количества функциональных групп.

Кроме того, патоморфологическими исследованиями было показано (см. Заключение N 2 ММА), что одностадийная инкубация реакционной смеси только при $t = 30-90^\circ\text{C}$ или только при $t = 100-105^\circ\text{C}$ приводит к получению геля, имеющего уровень перманганатной окисляемости от 2,0 до 5,0 мгО/л и уровень бромлируемости от 3,0 до 5,0 мгВг/л. При введении такого геля крысам наблюдали воспалительную реакцию и склерозирование ткани, а также ускоренную резорбцию геля.

Предлагаемый способ позволяет также исключить стадию отмывки полученного материала от токсичных исходных мономеров, поскольку концентрация исходных компонентов и условия проведения полиме-

ризации позволяют получить гель, не содержащий непрореагировавших мономеров, что подтверждается результатами испытаний конечного продукта.

Известен полиакриламидный гель (международная заявка WO 81/01290) для изготовленным хрусталика глаза, содержащий 11,0 мас.% сополимера акриламида и метилен-бис-акриламида, взятых в массовом соотношении 100:2,26, и 89 мас.% физиологического раствора.

Способ получения такого геля (международная заявка WO 81/01290) состоит в том, что проводят полимеризацию растворенных в физиологическом растворе акриламида и метилен-бисакриламида в присутствии инициаторов полимеризации, одним из которых является тетраметилэтилендиамин, с последующей отмывкой конечного продукта от непрореагировавших мономеров. Полимеризацию производят в одну стадию.

Полученный таким способом гель не пригоден для использования его в качестве материала для пластики мягких тканей, поскольку в следствие одностадийного процесса полимеризации содержит свободные несвязанные NH_2 радикалы, от которых зависит его биологическая активность и количество которых зависит от состава реагентов и температурного режима процесса полимеризации.

Кроме того, использование в качестве инициатора полимеризации тетраметилэтилена также отрицательно сказывается на качестве геля как материала для пластики тканей вследствие того, что в структуре молекулы полимера остаются включенные NH_2 группы, которые также отрицательно влияют на тканевую реакцию организма, вызывая фиброз тканей (см. Заключение ММА).

Для получения предлагаемого геля берут:

- Акриламид: $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$, мол. масса 71,08, белый кристаллический порошок без запаха; температура плавления $84,5^\circ\text{C}$; производство фирмы Sigma (США), пригодный для биомедицинских целей;

- Метилен-бис-акриламид: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, мол. масса 154,16, белый кристаллический порошок без запаха; температура плавления 185°C ; производство фирмы Sigma (США), также пригодный для биологических целей;

- Персульфат аммония: $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, мол. масса 228,19; бесцветные плоские кристаллы; температура разложения 120°C ; производство фирмы Sigma (США);

- Перекись водорода: H_2O_2 - мол. масса 34,0; бесцветная жидкость, плотность при 0°C - 1,465; t плавления $-0,89^\circ\text{C}$; производство фирмы Sigma (США);

2127129

8

Акриламид и метилен-бис-акриламид берут пригодными для биологических целей и не требующими дополнительной очистки.

Воду очищают бидистиллированием и затем подвергают электролизу, как описано в "Методических указаниях по приготовлению электрохимических активированных растворов (нейтральный анализ), вырабатываемых в установке СТЭЛ-4М-60-01, для целей предстерилизационной очистки и стерилизации", М., 1993 г.

Гель получают следующим образом.

Для приготовления реакционной смеси берут бидистиллированную воду, подвергнутую электролизу при напряжении 220В и силе тока 6А и имеющую рН после обработки электролизом 9,0-9,5. Готовят водный раствор акриламида и метилен-бис-акриламида, взятых в массовом соотношении друг к другу 100:0,5-5,0, при этом общая масса исходных мономеров в растворе составляет 1,0-8,0%. Варьируя количество исходных мономеров в смеси, получают гели различной плотности и эластичности. В полученный раствор вводят инициаторы полимеризации: перекись водорода в количестве 0,1-0,3 мас. % или персульфат аммония в количестве 0,0006-0,03 мас. % или их смесь в любом соотношении в количестве, не превышающем сумму их максимальных значений. Готовую реакционную смесь фильтруют через бактерицидные полимерные фильтры марки F8273 с размером пор 0,45 мкм СА/СН, производитель Sigma (США) и в ток азота разливают по стеклянным флаконам в необходимом объеме. Флаконы герметично упаковывают и помещают на инкубацию при $t = 20-90^{\circ}\text{C}$ в течение 2-24 часов, а затем повышают температуру до $100-105^{\circ}\text{C}$ и инкубируют еще 2-4 часа.

При наличии в инкубационной среде перекиси водорода последняя превращается в воду и озон, который стерилизует конечный продукт. Однако для надежности полученный гель стерилизуют автоклавированием ($t = 120^{\circ}\text{C}$, $p = 1,2$ атм) в течение 30 минут.

Были проверены следующие характеристики полученного материала: показатель преломления (по методике, описанной в "Практикум по физической химии", М., 1974 г., стр.86-97);

рН, уровень перманганатной окисляемости - по методикам, приведенным в книге "Методические указания по санитарно-гигиенической оценке резиновых и латексных изделий медицинского назначения", М., 1988 г., с. 18, 19;

Уровень бромируемости - по методике, описанной в "Сборнике руководящих методических материалов по токсикологическим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения", М. МЗ СССР, 1987 г., стр. 27-29;

Содержание мономеров акриламида и метилен-бис-акриламида - по методике, приведенной в "Сборнике руководящих методических материалов по токсикологическим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения", М. МЗ СССР, 1987 г., с. 18-23.

Полученный материал имеет следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид	Бесцветный гель
Показатель преломления	1,328-1,360
Плотность	0,9 - 1,2 г/см ³
рН	0,9-8,5
Содержание мономеров акриламида	Отсутствуют
Содержание мономеров метилен-бис-акриламида	Отсутствуют
Уровень перманганатной окисляемости	0,2 -1,0 мгО/л
Уровень бромируемости	Не выше 3,0 мгВг/л

Были проведены санитарно-химические испытания предлагаемого материала в Научно-исследовательском Институте Резино-латексных изделий (НИИР), токсикологические и патоморфологические исследования в Московской мед. академии им. И.М.Сеченова и во Всероссийском научно-исследовательском институте испытаний мед. техники (ВНИИИМТ) по программе, разработанной ВНИИИМТ. Испытаниями установлено, что предлагаемый для пластики мягких тканей материал не вызывает тканевой реакции, не вызывает сенсибилизации организма, не является мутагенным, не вызывает дистрофических и некротических изменений и рекомендован для эндопротезирования и контурной пластики (Закл. N 3, Отчет).

Получение предлагаемого материала приведено в следующих примерах конкретного выполнения:

Пример 1

Для получения геля брали 400 мл бидистиллированной воды, обработанной электролизом при напряжении 220В и силе тока 6А, как описано в "Методических указаниях по приготовлению электрохимических активированных растворов (нейтральный анализ), вырабатываемых в установках

9

2127129

СТЭЛ-4М-60-01, для целей предстерилизационной очистки и стерилизации", М., 1993 г., и имеющей после обработки pH 9,0, и растворяли в ней 20 г акриламида, и 0,1 г метилен-бис-акриламида, пригодных для биологических целей. Затем в исходный раствор вносили 0,04 г персульфата аммония и 2 мл. 30%-ной перекиси водорода. Полученную смесь фильтровали через бактериюцидный полимерный фильтр марки F8273 с размером пор 0,45 мкм CA/CN, производитель Sigma (США) и в нем в течение 2 часов разливали по 100 мл по стеклянным флаконам. Флаконы герметично упаковывали и помещали на инкубацию на водяную баню при 30°C в течение 22 часов, а затем повышали температуру до 105°C и инкубировали еще 2 часа.

Полученный гель стерилизовали автоклавированием (t = 120°C, p = 1,2 атм.) в течение 30 минут.

Полученный материал имел следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид	Бесцветный
Показатель преломления	1,348
pH	7,2
Плотность	1,0 г/см ³
Содержание мономеров акриламида	Отсутствуют
Содержание мономеров метилен-бис-акриламида	Отсутствуют
Уровень перманганатной окисляемости	0,4 мгО/л
Уровень бромлируемости	0,1 мгBr/л

Полученный материал был введен больной 55 лет, вместо силиконовой протеза фирмы "Dow Corning", который 8 лет тому назад был использован для первичной пластики груди и который вызвал грубый фиброз обеих молочных желез. Операция по введению предлагаемого материала в количестве по 200 мл на каждую железу проведена 9.09.1995 г. Больная наблюдалась в послеоперационном периоде в течение 8 месяцев с ежемесячными осмотрами. Рецидив фиброза не установлен. Косметический эффект пациентка оценивает как очень хороший.

Пример 2

Для получения геля брали 1000 мл биодистиллированной воды, обработанной электролизом (как описано в примере 1) и имеющей pH 9,5, и растворяли в ней 16 г акриламида и 0,8 г метилен-бис-акриламида. Затем в исходный раствор вносили 10 мл 30%-ной перекиси водорода. Полученную смесь фильтровали, как описано в примере 1, и в течение 2 часов разливали по 50 мл по

10

стеклянным флаконам. Флаконы герметично упаковывали и помещали на инкубацию при 30°C в течение 2 часов, а затем повышали температуру до 100°C и инкубировали еще 4 часа.

Полученный гель стерилизовали, как описано в примере 1.

Полученный материал имел следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид	Бесцветный
Показатель преломления	1,334
pH	8,3
Плотность	0,95 г/см ³
Содержание мономеров акриламида	Отсутствуют
Содержание мономеров метилен-бис-акриламида	Отсутствуют
Уровень перманганатной окисляемости	10,6 мгО/л
Уровень бромлируемости	0,15 мгBr/л

Полученный материал был использован для пластики подкожной клетчатки при удалении морщин на лице. Гель был введен больной С., 47 лет. Операция по удалению морщин была проведена 20 мая 1995 г. Больная наблюдалась в послеоперационном периоде в течение 12 месяцев с периодическими осмотрами раз в три месяца. Воспалительных и аллергических явлений не установлено. Косметический эффект пациентка оценивает как очень хороший.

Пример 3

Для получения геля брали 1000 мл биодистиллированной воды, обработанной электролизом (как описано в примере 1) и имеющей pH 9,3, и растворяли в ней 80 г акриламида и 2,4 г метилен-бис-акриламида. Затем в исходный раствор вносили 0,03 г персульфата аммония. Полученную смесь фильтровали, как описано в примере 1, и в течение 2 часов разливали по 100 мл по стеклянным флаконам. Флаконы герметично упаковывали и помещали на инкубацию при 60°C в течение 12 часов, а затем повышали температуру до 105°C и инкубировали еще 2 часа.

Полученный гель стерилизовали автоклавированием, как описано в примере 1.

Полученный материал имел следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид	Бесцветный
Показатель преломления	1,352
pH	8,0
Плотность	1,2 г/см ³
Содержание мономеров акриламида	Отсутствуют

11

2127129

Содержание мономеров метил-лен-бис-акриламида Отсутствуют
 Уровень перманганатной окисляемости 0,2 мгО/л
 Уровень бромлируемости 0,05 мгВг/л

Полученный материал был использован для пластики икроножной мышцы. Гель в количестве 150 г на одну мышцу имплантирован больной С., 47 лет. Операция по внедрению предлагаемого материала проведена 20 мая 1995 г. Больная наблюдалась в послеоперационном периоде в течение 12 месяцев с периодическими осмотрами раз в три месяца. Наблюдение показало, что воспалительных явлений и отеков не наблюдалось.

Косметический эффект пациентка оценивает как хороший.

Пример 4

Для получения геля брали 400 мл бидистиллированной воды, обработанной электролизом (как описано в примере 1) и имеющей рН 9,5, и растворяли в ней 16 г акриламида и 0,064 г метил-бис-акриламида. Затем в исходный раствор вносили 0,02 г персульфата аммония и 1 мл 30%-ный перекиси водорода. Полученную смесь фильтровали, как описано в примере 1, и в течение 100 мл по стеклянным флаконам. Флаконы герметично упаковывали и помещали на инкубацию при $t = 50^{\circ}\text{C}$ в течение 16 часов, а затем повышали температуру до 105°C и инкубировали еще 2 часа.

Полученный гель стерилизовали автоклавированием, как описано в примере 1.

12

Полученный материал имеет следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид	Бесцветный
Показатель преломления	гель 1,348
рН	7,3
Плотность	1,0 г/см ³
Содержание мономеров акриламида	Отсутствуют
Содержание мономеров метил-лен-бис-акриламида	Отсутствуют
Уровень перманганатной окисляемости	0,3 мгО/л
Уровень бромлируемости	0,12 мгВг/л

Полученный материал был введен больной П.-овой, 26 лет., вместо силиконового протеза отечественного производства, который 3 года тому назад был использован для приведения первичной пластики груди и который уже через 7 месяцев после операции вызвал фиброз обеих молочных желез. Операция по удалению силиконовых протезов с открытой капсулотомией и с отсроченным введением по 180 г в каждую железу полученного материала проведена 14.10.1995 г. Через 3 месяца было введено еще по 100 г такого же геля. Больная наблюдается в послеоперационном периоде в течение 7 месяцев с осмотрами один раз в два месяца. Рецидива фиброза нет. Косметический эффект пациентка оценивает как хороший.

Таким образом, приведенные примеры конкретного выполнения подтверждают простоту предлагаемого способа, возможность получения предлагаемого материала и возможность его использования для пластики мягких тканей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения гелеобразного материала для пластики мягких тканей путем сополимеризации акриламида и метил-бис-акриламида в водной дисперсной среде в присутствии пероксидного инициатора полимеризации с выдержкой во времени реакционной смеси для сшивки сополимера, отличающийся тем, что сополимеризацию ведут при инкубации реакционной смеси при $t = 20 - 90^{\circ}\text{C}$ в течение 2 - 24 ч и затем при $t = 100 - 105^{\circ}\text{C}$ в течение 2 - 4 ч, при этом в качестве инициатора сополимеризации берут персульфат аммония и/или перекись водорода в количестве не более 0,3

мас.%, а в качестве водной среды - воду, подвергнутую электролизу, при исходном соотношении компонентов акриламида и метил-бис-акриламида 100 : 0,5 - 5,0 мас.ч.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что берут персульфат аммония в количестве 0,0006 - 0,03 мас.%.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что берут перекись водорода в количестве 0,1 - 0,3 мас.%.